

AN 1997-255493 [23] WPIDS

DNC C1997-082326

TI Prepn. of tolualdehydes useful as pharmaceutical and agrochemical intermediates - by reacting methyl-benzyl halides with metallic inorganic base followed by oxidation.

DC B05 C03

PA (IHAR-N) IHARA NIKKEI KAGAKU KOGYO KK

CYC 1

PI JP 09087226 A 19970331 (199723)\* 5<--

ADT JP 09087226 A JP 1995-266188 19950921

PRAI JP 1995-266188 19950921

AN 1997-255493 [23] WPIDS

AB JP 09087226 A UPAB: 19970626

Prepn. of tolualdehydes of formula (III) comprises synthesis of methylbenzylalcohols by reaction of methylbenzyl halides of formula (I) with a metallic inorganic base and water, separation of the methylbenzylalcohols, and synthesis of the tolualdehydes by oxidation of the methylbenzylalcohols with hypohalous acid in the presence of nitroxy radical derivatives of formula (II). R = H, acyloxy or alkoxy; X = Cl or Br; Y = H, Cl or Br.

USE - The aldehydes are useful as intermediates for pharmaceuticals and agrochemicals.

ADVANTAGE - The methods provide tolualdehydes and aromatic dialdehydes in high purity in better yields than prior art methods.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-87226

(43) 公開日 平成9年(1997)3月31日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 47/52		9049-4H	C 0 7 C 47/52	
45/29			45/29	
47/54			47/54	
47/544			47/544	
// C 0 7 B 61/00	3 0 0		C 0 7 B 61/00	3 0 0
			審査請求 未請求 請求項の数2	FD (全 5 頁)

(21) 出願番号 特願平7-266188

(22) 出願日 平成7年(1995)9月21日

(71) 出願人 393021967

イハラニッケイ化学工業株式会社

静岡県庵原郡蒲原町蒲原5700番地の1

(72) 発明者 尾野 祐紀夫

静岡県清水市西里1424-1-1

(72) 発明者 滝 昇二

静岡県清水市小河内476-1

(74) 代理人 弁理士 森 浩之

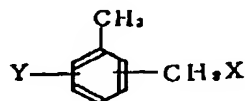
## (54) 【発明の名称】 芳香族アルデヒド類の製造方法

## (57) 【要約】

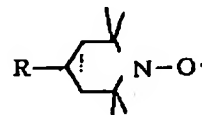
【目的】 高純度のトルアルデヒド及び芳香族ジアルデヒドを対応するメチルベンジルハライドやビスー（ハロゲノメチル）ベンゼンから従来法より高収率で製造できる方法を提供する。

【構成】 化1又は化4で表されるメチルベンジルハライド又はビスー（ハロゲノメチル）ベンゼン（式中、X及びZは塩素又は臭素、Yは水素、塩素又は臭素）を金属無機塩基及び水を用いてメチルベンジルアルコール又はビスー（ヒドロキシメチル）ベンゼンを合成し、単離することなく化2で表されるニトロキシラジカル誘導体（式中、Rは水素、アシロキシ基又はアルコキシ基）の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化3又は化5で表されるトルアルデヒドや芳香族ジアルデヒド類を合成する。

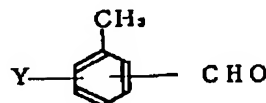
【化1】



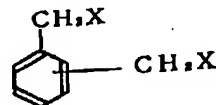
【化2】



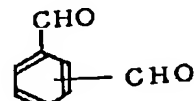
【化3】



【化4】



【化5】

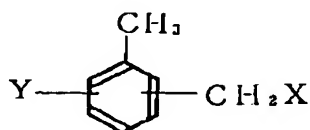


(2)

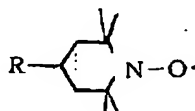
## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 化1で表されるメチルベンジルハライド（式中、Xは塩素又は臭素、Yは水素、塩素又は臭素）を金属無機塩基及び水を用いてメチルベンジルアルコールを合成し、水層と分離した後、化2で表されるニトロキシラジカル誘導体（式中、Rは水素、アシロキシ基又はアルコキシ基）の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化3で表されるトルアルデヒドを合成することを特徴とするトルアルデヒド類の製造方法。

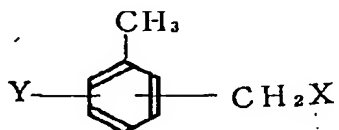
## 【化1】



## 【化2】

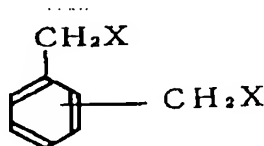


## 【化3】

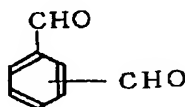


【請求項2】 化4で表されるビスー（ハロゲノメチル）ベンゼン（式中、Zは塩素又は臭素であり、-CH<sub>2</sub>Xの置換位置はメタ又はパラ）を金属無機塩基及び水を用いてビスー（ヒドロキシメチル）ベンゼンを合成し、水層と分離した後、化2で表されるニトロキシラジカル誘導体の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化5で表される芳香族ジアルデヒドを合成することを特徴とする芳香族ジアルデヒド類の製造方法。

## 【化4】



## 【化5】



## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、農薬、医薬等の中間体として有用なトルアルデヒドや芳香族ジアルデヒドに対応するメチルベンジルハライドやビスー（ハロゲノメチル）

ル）ベンゼンから製造する方法に関し、特に中間体である対応するメチルベンジルアルコールやビスー（ヒドロキシメチル）ベンゼンを単離することなく目的とする芳香族アルデヒドを高純度で得る方法に関する。

## 【0002】

【従来技術とその問題点】 化3で示されるトルアルデヒド類は、農薬や医薬をはじめとする各種化合物の中間体として広く使用されている。

【0003】 従来は、①化1のメチルベンジルハライドをナトリウムエチラートの存在下でニトロシクロヘキサンと反応させる方法（DE:825547）、②化1のメチルベンジルハライドを炭酸水素ナトリウムの存在下でDMSOと反応させる方法〔JOC, 24 1792(1959)〕、③化1のメチルベンジルハライドを炭酸ナトリウム及び水の存在下で重クロム酸ナトリウムと反応させる方法（DRP; 347583）、④化1のメチルベンジルハライドをウロトロピンと反応させる方法（DRP; 268786）、⑤化1のメチルベンジルハライドを硝酸と反応させる方法〔工業化学雑誌, 73, 955 (1970)〕等により化3のトルアルデヒドが合成されている。

【0004】 しかしこれらの方法はいずれも収率が低く（例えば②の方法の収率は58%、又⑤の方法では収率は悪くはないが多量の希硝酸を使用するため反応効率が悪い）、しかも③の方法では多量のクロムイオンを含む廃液が発生するという欠点がある。この他にテレフタルアルデヒドやイソフタルアルデヒド等の芳香族ジアルデヒドも農薬や医薬等の中間体として有用である。これらの芳香族ジアルデヒドも、例えば⑥化4のビスー（クロロメチル）ベンゼンとウロトロピンとを反応させる方法（DE: 792934614）、⑦フタル酸クロライドのローゼンムント還元による方法（DE: 752556206、特公昭51-97178号）、⑧フタル酸の部分還元法（特公昭59-98919号）などの種々の反応を用いて合成されているが、いずれも収率が低かったり、高価な触媒を用いる等の欠点があり、満足できる合成法が確立されていない。

## 【0005】

【発明の目的】 本発明者らは、メチルベンジルハライドから対応するトルアルデヒドを合成する前述の従来方法及び前記芳香族ジアルデヒド類の合成方法を改良し、比較的高収率で経済的に有利に高純度の芳香族アルデヒド類を製造できる方法を見出し、本発明に到達したものである。

## 【0006】

【問題点を解決するための手段】 本発明は、化1で表されるメチルベンジルハライド（式中、Xは塩素又は臭素、Yは水素、塩素又は臭素）を金属無機塩基及び水を用いてメチルベンジルアルコールを合成し、単離することなく化2で表されるニトロキシラジカル誘導体（式中、Rは水素、アシロキシ基又はアルコキシ基）の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化3で表されるト

(3)

3

ルアルデヒドを合成することを特徴とするトルアルデヒド類の製造方法であり、又同様の方法は化5に示す芳香族ジアルデヒドの合成にも適用できる。以下本発明をより詳細に説明する。

【0007】従来のメチルベンジルハライドからのトルアルデヒドの製造方法では、前述の通り単一工程によりベンゼン環に結合したハロメチル基をアルデヒドに酸化することが試みられていた。工程数を少なくすることは基本的には収率の向上に繋がるが、前記トルアルデヒドの製造方法ではこの工程数低減が強い酸化剤の選択を招き、該酸化剤の使用によりトルアルデヒド合成の選択率が低下して十分な収率が得られなかったものと推測される。更に前述の従来技術における酸化剤例えばニトロシクロヘキサンは高価であり経済性に劣っていた。又同様に芳香族ジアルデヒド類の合成でも同様な問題点が指摘されている。

【0008】従って本発明者らは、工程数が増加しても比較的弱くかつ安価な酸化剤を使用することにより、選択率を増加させて満足できる収率で目的とする芳香族ジアルデヒドを経済的に製造できる方法を検討した。ハロゲン化アルキルをアルデヒドまで酸化する際の常法は、該ハロゲン化アルキルを一旦対応するアルコールまで酸化し、更にこのアルコールを対応するアルデヒドに酸化する方法である。本発明もこの方法に準拠して反応を組立て、中間体であるアルコールを単離することなく引き続くアルデヒドへの酸化反応を行なうことにより収率の向上を図った。

【0009】本発明方法の出発物質は化2で表される置換又は未置換メチルベンジルハライド、又は化4で表されるm-又はp-ビス-（ハロゲノメチル）ベンゼンで、式中X及びZは塩素又は臭素、Yは水素、塩素又は臭素である。このメチルベンジルハライド又はビス-

（ハロゲノメチル）ベンゼンを金属無機塩基及び水と反応させると、対応するメチルベンジルアルコール又はビス-（ヒドロキシメチル）ベンゼンが生成する。しかしo-ビス-（ハロゲノメチル）ベンゼンを原料として使用するとフタリドが生成し、芳香族ジアルデヒドは得られない。前記金属無機塩基としては、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩、水酸化ナトリウムや水酸化カリウム等のアルカリ金属の水酸化物等が使用できる。該金属無機塩基の使用量は前記メチルベンジルハライドに対して1.0～1.5当量、好ましくは1.05～1.2当量であり、ビス-（ハロゲノメチル）ベンゼンに対して2.0～2.1当量、好ましくは2.1～2.4当量であり、換言すると原料中のハロゲン原子1モルに対し1モル又はやや過剰の金属イオンを使用する。又水の使用量はメチルベンジルハライド又はビス-（ハロゲノメチル）ベンゼンに対して3～10重量倍、好ましくは4～6重量倍であり、水の他に水と混和する親水性溶媒を使用しても良いが、水自体を溶媒とすることが望ましく、

4

これにより後述の通り水と塩基の除去が容易になる。反応温度は特に限定されないが、水が液体として維持される範囲の高温つまり90～100℃で反応を行なうことが好ましい。

【0010】この反応は出発物質にも依るが、通常は数時間以内に出発物質が消失し対応するメチルベンジルアルコール又はビス-（ヒドロキシメチル）ベンゼンに変換される。本発明ではこの中間体として生成する該アルコールを単離せずに引き続く酸化反応を行なう。前記アルコールを含む反応系には未反応の水や金属無機塩基が残存するため、前記反応系に水と混和しない有機溶媒を加えて水層と有機層に分液し、有機層に移行したアルコールに対し酸化反応を行なう。

【0011】芳香族アルコールの対応するアルデヒドへの変換方法としてニトロキシラジカル誘導体及び次亜ハロゲン酸で酸化する方法があり、例えば4-ヒドロキシメチルテトラヒドロピランを次亜塩素酸ナトリウムを4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシルを使用して対応するアルデヒドである4-テトラヒドロピランカルボアルデヒドに酸化する方法（特開平6-211827号公報）や、m-フェノキシベンジルアルコールを同様に次亜ハロゲン酸とニトロキシル誘導体を使用して対応するm-フェノキシベンジルアルコールに酸化する方法（特開平5-310632号公報）が提案されている。本発明ではこの酸化反応を利用して前記メチルベンジルアルコール又はビス-（ヒドロキシメチル）ベンゼンを目的とする芳香族モノ又はジアルデヒドに変換する。

【0012】該酸化反応の溶媒としては前記分液に使用した溶媒をそのまま使用すれば良く、例えばトルエン、p-キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、クロルベンゼン、ヘキサン、酢酸エチル、n-ブタノール等が使用できる。前記ニトロキシラジカル誘導体は化2で表され、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（式中のRが水素）や4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシル（式中のRがメトキシ）等が使用でき、この他にRはエトキシ等のアルコキシ、又はアセトキシ等のアシロキシであっても良い。該ニトロキシラジカル誘導体は出発物質であるメチルベンジルハライド又はビス-（ハロゲノメチル）ベンゼンに対し、0.1～1.0モル%、好ましくは0.2～0.5モル%使用する。前記酸化反応で酸化剤として用いる次亜ハロゲン酸には、次亜塩素酸と次亜臭素酸が含まれ、この次亜ハロゲン酸は、前記酸化反応系に次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム及び次亜臭素酸ナトリウムなどの次亜ハロゲン酸塩と塩酸や硫酸を加えて該反応系内で前記次亜ハロゲン酸塩を分解して生じさせても、あるいは市販の次亜ハロゲン酸をそのまま添加しても良い。次亜ハロゲン酸の使用量は前記ヒドロキシメチル基1当量に対して1～1.5当量、好ましくは1.05

(4)

5

～1.2当量とする。又前記酸化反応は0～50℃の範囲で行なうことができるが、望ましくは20～30℃とする。

【0013】この酸化反応は通常は2～6時間でほぼ反応の進行が完了しそれ以上反応を継続しても収率の向上には繋がらないが、中間体であるアルコールの種類によっては反応が進行しにくく10時間以上反応を継続する必要がある。本発明方法により得られるトルアルデヒド又はフタルアルデヒドは97%以上の高純度であり、本発明方法は特に高純度の芳香族アルデヒドの製造に適している。又収率は出発物質であるメチルベンジルハライドやビスー（ハロゲンメチル）ベンゼンにより異なるが、60～90%程度である。

【0014】

【実施例】以下に本発明による芳香族アルデヒド類の製造方法の実施例を記載するが、該実施例は本発明を限定するものではない。

【0015】

【実施例1】攪拌器、冷却管及び滴下槽を備えた100ミリリットルのフラスコに炭酸ナトリウム5.56g（0.053モル）、水70gを入れ、100℃で激しく攪拌しながらp-メチルベンジルクロライド14.06g（0.100モル）を滴下した。2時間後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、p-メチルベンジルクロライドの消失が確認された。次いでp-キシレン7ミリリットルを加え、有機層と水層に分液し有機層に2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシド26mg（0.166ミリモル）、次亜塩素酸ナトリウム78.16g（10%濃度、0.105モル）を加え、1N-塩酸5ミリリットル（0.005モル）を滴下し、30℃で6時間激しく攪拌した。有機層を分取し、減圧下蒸留し10.90g（純度99.5%、収率91%）のp-トルアルデヒドを得た。

【0016】

【実施例2】p-メチルベンジルクロライドの替わりにm-メチルベンジルクロライドを滴下したこと以外は、実施例1と同一条件で10時間反応させ、その後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、0.4%のm-メチルベンジルクロライドが残存していた。次いで強攪拌を14時間行なったこと以外は実施例1と同一条件で酸化を行ない、同様に有機層の分取及び減圧蒸留を行ない、10.09g（純度99.2%、収率84%）のm-トルアルデヒドを得た。

【0017】

【実施例3】p-メチルベンジルクロライドの替わりにo-メチルベンジルクロライドを滴下したこと以外は、実施例1と同一条件で3時間反応させ、その後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、o-メチルベンジルクロライドの消失が確認された。次いで強攪拌を13時間行なったこと以外は実施例1と同一条件で酸化を行ない、同様に有機層の分取及び減圧蒸留を行ない、7.21g（純度97.0%、収率60%）のo-トルアルデヒドを得

6

た。

【0018】

【実施例4】p-メチルベンジルクロライドの替わりに2-クロロ-4-メチルベンジルクロライドを滴下したこと以外は、実施例1と同一条件で24時間反応させ、その後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、2-クロロ-4-メチルベンジルクロライドの消失が確認された。次いで強攪拌を2時間行なったこと以外は実施例1と同一条件で酸化を行ない、同様に有機層の分取及び減圧蒸留を行ない、10.98g（純度98.5%、収率71%）の2-クロロ-4-トルアルデヒドを得た。

【0019】

【実施例5】p-メチルベンジルクロライドの替わりにp-ビスー（クロロメチル）ベンゼン〔p-キシレンジクロライド〕8.75g（0.05モル）を一括投入し、炭酸ナトリウム5.56g（0.05モル）及び次亜塩素酸ナトリウム水溶液78.16g（10%濃度、0.105モル）を使用したこと以外は、実施例1と同一条件で4時間反応させ、その後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、p-キシレンジクロライドの消失が確認された。次いでn-ブタノール15mlを加え攪拌後、有機層と水層に分液し、水層に再度n-ブタノール15mlを加えて同じ操作を行ない、これらの有機層からn-ブタノールを留去し、以下実施例1と同条件で1時間酸化反応を行ない、生成した結晶を濾集し、クロルベンゼンで再結晶を行ない、テレフタルアルデヒド4.2g（収率62%、純度97%）を得た。

【0020】

【実施例6】p-ビスー（クロロメチル）ベンゼンの替わりにm-ビスー（クロロメチル）ベンゼン（m-キシレンジクロライド）を滴下したこと以外は、実施例5と同一条件で4時間反応させ、その後ガスクロマトグラフィーで分析したところ、m-キシレンジクロライドの消失が確認された。次いで実施例5と同一条件で酸化反応を行ない、生成した結晶を濾集し、トルエンで再結晶を行ない、イソフタルアルデヒド4.7g（収率70%、純度98%）を得た。

【0021】

【実施例7】触媒として、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシドの替わりに4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシドを使用したこと以外は実施例1と同一条件でp-トルアルデヒドを合成したところ、得られたp-トルアルデヒドの純度は99.3%、収率は84%であった。

【0022】

【発明の効果】本発明は、化1で表されるメチルベンジルハライドを金属無機塩基及び水を用いてメチルベンジルアルコールを合成し、化2で表されるニトロキシラジカル誘導体の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化3で表されるトルアルデヒドを合成することを特徴とするトルアルデヒド類の製造方法（請求項1）であ

(5)

7

り、該方法は、ビスー（ハロゲンメチル）ベンゼンから対応する芳香族ジアルデヒド類の合成にも適用できる

（請求項2）。従来法では比較的低収率でしか得られなかったトルアルデヒドや芳香族ジアルデヒドのような芳香族アルデヒド類が本発明方法によると60～90%の比較

8

的高収率で得られる。しかも本発明方法では得られるトルアルデヒドや芳香族ジアルデヒドの純度が高く、本発明方法は、農薬、医薬等の中間体として有用な芳香族ジアルデヒド類の有用な製造方法である。

## 【手続補正書】

【提出日】平成7年11月27日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

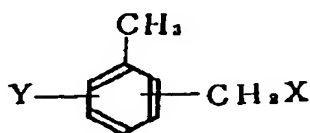
【補正方法】変更

【補正内容】

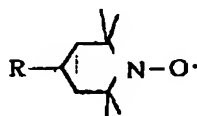
【特許請求の範囲】

【請求項1】 化1で表されるメチルベンジルハライド（式中、Xは塩素又は臭素、Yは水素、塩素又は臭素）を金属無機塩基及び水を用いてメチルベンジルアルコールを合成し、水層と分離した後、化2で表されるニトロキシラジカル誘導体（式中、Rは水素、アシロキシ基又はアルコキシ基）の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化3で表されるトルアルデヒドを合成することを特徴とするトルアルデヒド類の製造方法。

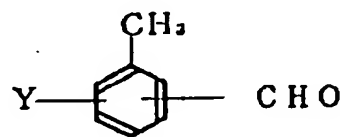
【化1】



【化2】

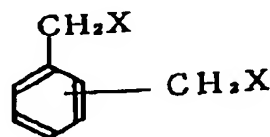


【化3】



【請求項2】 化4で表されるビスー（ハロゲンメチル）ベンゼン（式中、Zは塩素又は臭素であり、-CH2Xの置換位置はメタ又はパラ）を金属無機塩基及び水を用いてビスー（ヒドロキシメチル）ベンゼンを合成し、水層と分離した後、化2で表されるニトロキシラジカル誘導体の存在下、次亜ハロゲン酸を用いて酸化して化5で表される芳香族ジアルデヒドを合成することを特徴とする芳香族ジアルデヒド類の製造方法。

【化4】



【化5】

